FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N° 426

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Jacques MARTENNE-DUPLAN

né le 13 novembre 1934 à FORT-NATIONAL (Alger)

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS DE L'ASSOCIATION TOXEMIE - ISO - IMMUNISATION RH DEGENERESCENCE VESICULAIRE DU PLACENTA

Président : J. VARANGOT, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Jacques MARTENNE-DUPLAN

né le 13 novembre 1934 à FORT-NATIONAL (Alger)

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS DE L'ASSOCIATION TOXEMIE - ISO - IMMUNISATION RH DEGENERESCENCE VESICULAIRE DU PLACENTA

Président : J. VARANGOT, Professeur

K. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

1-2-1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . **Léon BINET.**
Membre de l'Institut

1er **ASSESSEUR** . . . . . **Jean VERNE**
2e **ASSESSEUR** . . . . . **Gaston CORDIER**

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) / SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) / BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) / DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Cinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Broussais	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Lariboisière	SÈZE (S. de)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgixale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
Médecine	LHERMITTE (F.)
Médecine	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSER (F.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DERIOBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538128_0040

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA(M.) m.conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A. QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLINE (A.), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. – CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque .
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MON FILS

A MA FAMILLE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. VARANGOT

Professeur de Clinique Obstétricale
et Gynécologique à la Faculté
de Médecine de Paris

En témoignage de reconnaissance
pour le grand honneur qu'il nous a
fait en acceptant la présidence
de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE M. MAYER

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux

Qui nous a inspiré cette thèse aprés nous avoir accepté comme externe dans son service.

Qu'il trouve là l'expression de notre reconnaissance pour l'enseignement qu'il nous a prodigué.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CAMENEN

A MONSIEUR LE DOCTEUR DUCAS

A MONSIEUR LE DOCTEUR GUERITAT

En remerciement pour le concours précieux qu'ils nous ont apporté dans ce travail.

A TOUS MES AMIS DE L'INSTITUT NATIONAL DES SPORTS

Pour leur aide si sympathique.

I N T R O D U C T I O N

Le Docteur MAYER a fait , aux Journées du Prématuré d'Octobre 1957 , un exposé au terme duquel il concluait que les signes de dysgravidie , évidents ou camouflés, cliniques ou biologiques , étaient beaucoup plus fréquents chez les femmes immunisées au facteur Rh.

D'autres auteurs, au contraire, estiment qu'il n'existe aucune relation entre ces deux faits.

L'observation , chez deux parturientes de facteur rhésus négatif , d'une première grossesse dont l'évolution a été émaillée d'accidents , tant du côté maternel (troubles dysgravidiques , avortement , taux rapidement croissant des agglutinines) que du côté ovulaire (foetus mort-né, lésions placentaires graves), nous a conduits à reprendre ce problème et à envisager différents points :

- la fréquence des troubles de type toxémique au cours de l'iso-immunisation Rh.
- la nature des lésions placentaires observées au cours de ces iso-immunisations et, éventuellement, de leur rôle dans le déclenchement de ces troubles.

../..

CHAPITRE I

mmmmmmmmmm

OBSERVATIONS

- Première observation -

Madame H., 28 ans, vient consulter pour la première fois à la maternité de l'Hôpital Saint-Antoine, le 7 Janvier I960, pour une aménorrhée de deux mois.

Les dernières règles sont du 20 au 23 Octobre I959, dans les antécédents on ne note ni grossesse antérieure, ni transfusion, ni hémothérapie, simplement une scarlatine. L'examen obstétrical révèle une grossesse normale de deux mois et l'interrogatoire met en évidence des nausées et des vomissements. Des examens complémentaires montrent un BW négatif, un groupe sanguin O Rh négatif, aucune trace d'agglutinines anti-Rh (Centre départemental de transfusion sanguine); le groupe sanguin du mari est O Rh positif, sous-groupe CCDee. Le poids est alors de 57,900 kgs (poids avant la grossesse :57 kgs), la tension artérielle à 11/7, il n'y a pas d'albumine dans les urines.

Cette patiente est revue le 20 Février I960 : poids : 60,800 kgs, soit une augmentation de 2,900 kgs en un mois et demi, oedèmes des chevilles le soir, tension artérielle à I3/9, pas d'albumine dans les urines, examen obstétrical normal.

Le traitement suivant est prescrit : régime désodé,

../..

serpasil trois comprimés à 0,I0 g. et chlorammonic I2 comprimés par 24 haures.

Le 5 mars I960, alors que la grossesse évolue depuis quatre mois cette parturiente est hospitalisée à la suite de l'examen suivant : poids : 59,800 kgs, quelques oedèmes sont signalés, tension artérielle à I6/II,présence d'albumine dans les urines.

Il n'existe encore ni mouvements actifs,ni bruits du coeur foetaux, la hauteur utérine est de I8 cms.

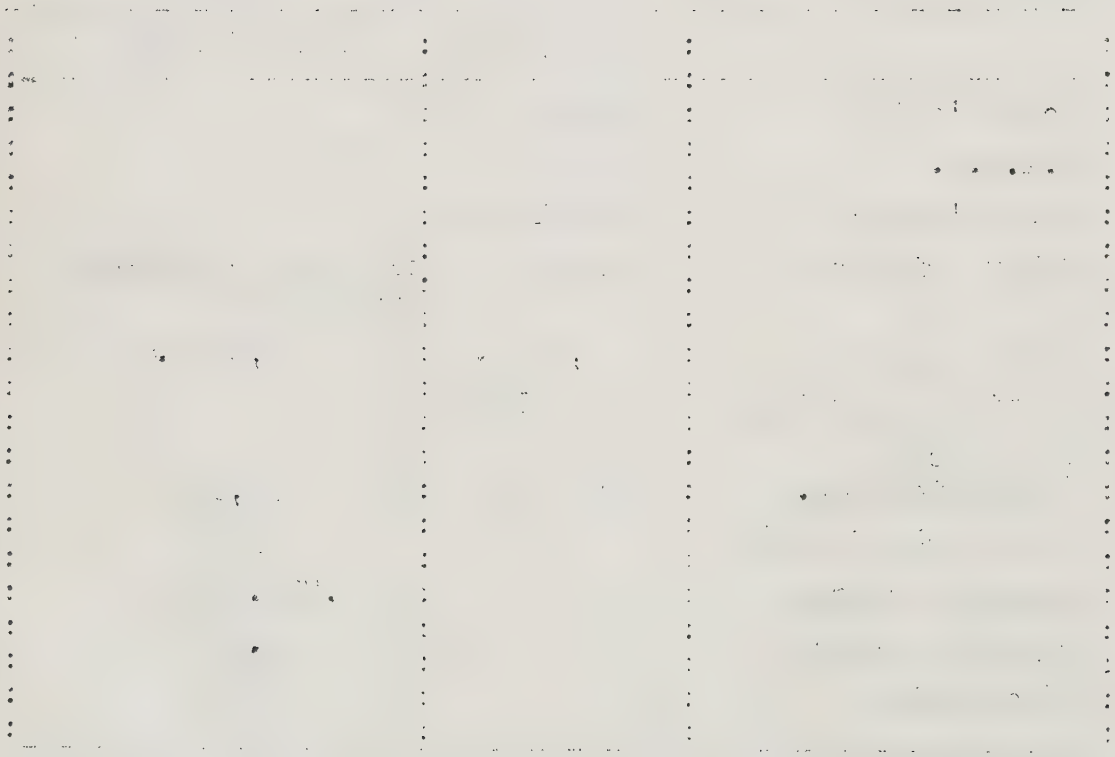
Cette malade est alors mise au régime strict désodé,le traitement par le serpasil est continué. Les examens pratiqués à cette date sont condensés dans le tableau I :

	Le 5/3/I960	Le I8/3/I960
Fond d'oeil	normal	
T.A.C.R.	45	
Tube d'Esbach	I g/litre	
Culot urinaire	normal	nombreux cylindres granuleux
Urée sanguine	0,30 g.	0,50 g.
Protides sanguins	6I g/litre	
Van Slycke (épuration moy.)	80	52,50
PSP (après 70 mn)		43 %
Globules rouges		3.770.000
Globules blancs		6.000
Hémoglobine		80 %

Tableau I résumant les examens complémentaires pratiqués à I5 jours d'intervalle.

Le 7 Mars les mouvements actifs sont ressentis pour la première fois.

../..



Dès cette époque les oedèmes ont disparu.

Le I8 mars , la tension artérielle est à I3/9, les mouvements actifs sont perçus , mais l'auscultation ne décèle toujours pas de bruits du coeur , aucun oedème n'est réapparu. Les examens pratiqués sont résumés dans le tableau I.

Ce bilan étant très perturbé, la malade est adressée au service du Professeur Milliez. Il nous est alors répondu "qu'il s'agit d'une toxémie vraiment très curieuse étant donné la précocité des troubles, bien que cette femme ne présente aucun antécédent rénal ou vasculaire notable" Les examens pratiqués sont :

Urée	0,25 g/l
Van Slycke	+ de I00 %
P.S.P.	55 %
Culot urinaire	normal
Hématies-minute	4.500
Leucocytes(minute)	590
Albuminurie	0,25 g/l

La malade revient alors dans le service et le régime strict désodé est poursuivi. Les bruits du coeur sont entendus pour la première fois vers le 5ème mois. La tension artérielle oscille entre II/7 et I5/8, la diurèse est toujours autour d'I litre par 24 h., les examens complémentaires pratiqués sensiblement identiques aux précédents.

La malade est autorisée à sortir du I5 au I9 avril.

../..

Vers la fin du mois d'avril le taux de l'albumine urinaire apprécié au tube d'Esbach s'élève , atteignant 2 g/l le 29 avril , 3 g/l le 7 mai . Le IO Mai on note un léger excès de liquide. Le I9 mai les bruits du coeur ne sont plus perçus, la tension artérielle est à I3/8, l'albuminurie à 2,75 g/l.

Le 26 mai, à 6 mois, se produit l'accouchement qui est rapide ; la rupture artificielle des membranes laisse s'écouler environ I.500 cc de liquide marron foncé sanguinolent. Il nait alors en présentation du siège un enfant mort et macéré de 8IO grs dont le groupe sanguin et le test de Coombs n'ont malheureusement pas pu être recherchés On extrait ensuite un placenta volumineux de 780 grs, "chair à saucisse", infiltré, oedématié.

L'examen anatomo-pathologique du placenta, pratiqué par le Docteur Camenen, montre :

"Examen macroscopique : Placenta déchiqueté, très pâle jaune-rose; les villosités sont individualisées et donnent à l'ensemble du placenta un aspect d'étoupe . De nombreuses grosses vésicules blanchâtres d'aspect môlaire sont disséminées dans tout le placenta, mais elles sont plus mates, plus parcheminées que dans une môle typique et ont de 5 à 8 $^{m}/m$ de diamètre en moyenne.

La plaque choriale est un peu gris-verdâtre (aspect de

../..

macération) et parcourue par des vaisseaux de calibre assez important mais inférieur à la normale.

A la coupe il existe quatre gros infarctus grisâtres , d'installation assez ancienne. Les vésicules sont lisses, intérieurement sans abouchement vasculaire visible. (Photos I et 2) .

(Photos I & 2 - Placenta déchiqueté, présence de vésicules. - Histologiquement - Les villosités se présentent comme étant très souvent de grosse taille , de diamètre plus important que la normale , elles sont très peu vascularisées

sées et souvent les vaisseaux, petits, sont repoussés à la périphérie par un oedème central qui se vacuolise et réalise progressivement une vésicule de diamètre plus ou moins important, et dont la lumière centrale est tapissée par un vague epithelium rudimentaire. La paroi vésiculaire est oedémateuse, parcourue par quelques capillaires, peu cellulaire .

D'autres villosités , moins oedémateuses, sont mieux vascularisées, mais toujours nettement moins que dans un placenta normal de trente semaines. On trouve dans les vaisseaux quelques erythroblastes. Le trophoblaste n'a pas l'aspect régressif de celui du placenta à terme. Au contraire ,les cellules de Langhans sont très nombreuses; souvent le trophoblaste est ainsi en double assise continue, syncitiale et langhansienne, surtout dans les villosités les moins oedémateuses. Le syncitium ne se rassemble pas, et cerne les villosités de façon continue.

Il existe d'assez nombreux bourgeons trophoblastiques à prédominance langhansienne. (Photos 3,4;5,6,7,8).

Mais ce trophoblaste n'est pas hyper-actif, ne présente pas de signes de dégénérescence cellulaire molaire. Au contraire il existe souvent beaucoup de fibrine entre la couche de Langhans et le syncitium , ainsi qu'autour des villosités. Dans les infarctus , on trouve les aspects habituels des villosités mortifiées, étouffées par la fibrine.

Photo 3

Oedème du stroma
Vaisseaux peu nombreux et étroits.

Photo 4

Oedème central intense, vaisseaux petits, étroits, repoussés à la périphérie.

Photo 5

Début de formation de la vésicule : vacuolisation du stroma, Vaisseaux toujours présents à la périphérie.

Photo 6

Vésicules constituées; paroi vésiculaire vascularisée par quelques petits vaisseaux. Ephitelium endocavitaire rudimentaire. Présence d'un bourgeon trophoblastique.

Différents stades de la formation d'une vésicule

Photo 7

Villosités mieux vascularisées ; persistance des cellules de Langhans . Syncitium continu sans tendance à se rassembler.

Photo 8

Aspect identique à celui de la phot 7 , mais présence d'une villosité subnormale quant à la vascularisation.

../..

En conclusion : aspect assez typique du placenta immature érythroblastique avec dégénérescence oedémateuse et vésiculeuse".

Et de fait , le 27 Mai I960 , l'examen systématique du sang maternel avait donné un résultat qui nous surprenait : taux élevé d'anti-corps spécifiques anti-D (Docteur S.Lewi, Centre National de Transfusion Sanguine) :

en sérum salé :	I/2
en sérum humain :	I/32
par la technique de Coombs :	I/I28

Un dosage pratiqué sur le même échantillon de sang par le laboratoire départemental de transfusion donnait les taux suivants :

en sérum salé :	I/I
en sérum humain :	I/I28

Cette femme a été revue le 22 novembre I960 , soit six mois plus tard : elle allait très bien. L'examen clinique, tant général que local , était très bon. Son retour de couches avait été parfaitement normal et ses règles étaient extrêmement régulières. Une recherche quantitative de prolans s'avérait négative à 330 unités - Rat ; enfin une recherche d'agglutinines montrait (Dr S. Lewi) :

../..

en sérum salé : traces

en sérum humain : I/32

par la technique de Coombs: I/64.

Il s'agit donc d'une parturiente qui a développé un syndrome toxémique remarquable par différents points :

- la toxémie tôt apparue au cours de la première grossesse, puisque dès le 4ème mois elle motiva une hospitalisation.

- la découverte post-partum d'agglutinines anti-Rh à un taux très élevé , signe d'une iso-immunisation précoce et importante . On ne retrouve pourtant dans les antécédents ni transfusion, ni hétéro-hémothérapie , et au 2ème mois de la grossesse la recherche d'agglutinines s'était avérée négative. Seule l'existence d'une première grossesse cachée ne peut être formellement exclue.

  On sait d'ailleurs que certains auteurs ,Diamond (8), Mollison(26), Van Loghem(23), et Hartman (I2) en particulier ont trouvé des agglutinines qu'aucun antécédent n'expliquait . Hartman estime donc qu'un test de routine pour rechercher des anticorps Rh chez les primipares Rh négatif est désirable.

- l'aspect du placenta était très évocateur de môle hydatiforme .

- Un point important reste obscur : l'examen anatomo -

../..

pathologique ne nous a pas permis de préciser le mécanisme de la mort du foetus in utero : a -t-il succombé à des lésions placentaires ou à une maladie hémolytique grave ?

- Deuxième observation -

A la même époque G. Speck décrivait sous le titre : "Eclampsie à la I6ème semaine d'une gestation avec isoimmunisation Rh et dégénérescence kystique du placenta" un cas assez semblable :

Mrs L.S., âgée de 28 ans n'avait pas pu avoir d'enfant pendant une année entière alors qu'elle le désirait.

Ses dernières règles remontaient au 8 octobre I958 et son premier examen au 5 décembre. Ce dernier révélait alors un léger élargissement de l'isthme thyroïdien et un utérus de la taille d'un utérus gravide de six semaines. Cette femme présentait un facteur Rh négatif (découvert à l'époque où l'on étudiait son cas de stérilité, avec un taux d'anticorps de I/I6 ; à I3 ans elle avait eu une transfusion de sang Rh positif). Le taux de ses anticorps lors de son premier examen était de I/64 et ne varia pas jusqu'à son entrée à l'hôpital.

Complications durant le premier trimestre :vomissements incoercibles traités par des repas fractionnés, des injections intra-veineuses de vitamines B.I et B.6, de la

../..

bonadoxine par voie buccale ; les seuls autres médicaments employés étant des injections intra-musculaires hebdomadaires de delalutin et de CVP , avec du potassium par voie orale quatre fois par jour.

Le 2 Janvier I959 Mrs S. présenta une infection des voies respiratoires supérieures s'accompagnant de quelques métrorragies . On la traita alors par du diethylstilboestrol et des doses accrues de CVP et de potassium . l'hémorragie continua , variant en degré de la valeur d'un suintement à celui de règles normales, et en couleur du marron au rouge vif.

Le 9 janvier , dans la quatorzième semaine de la gestation , la tension artérielle était de I30/90 et , après repos , de I20/66 ; la hauteur utérine de 6 cms , ce que l'auteur considère comme normal. L'hémorragie continua alors comme décrite . Une semaine plus tard le col était encore long et fermé ; le vagin contenait quelques pertes brun foncé d'aspect mucoïde ; la taille de l'utérus était celle d'une gestation de trois mois (H.U. étant égale à 9 cms). Environ une semaine avant l'admission à l'hôpital apparut une toux pénible et Mrs S. se plaignit aussi de céphalées localisées dans la tempe droite.

Le 22 janvier , vers cinq heures du matin , le mari de la patiente fut réveillé par des tremblements du lit et

../..

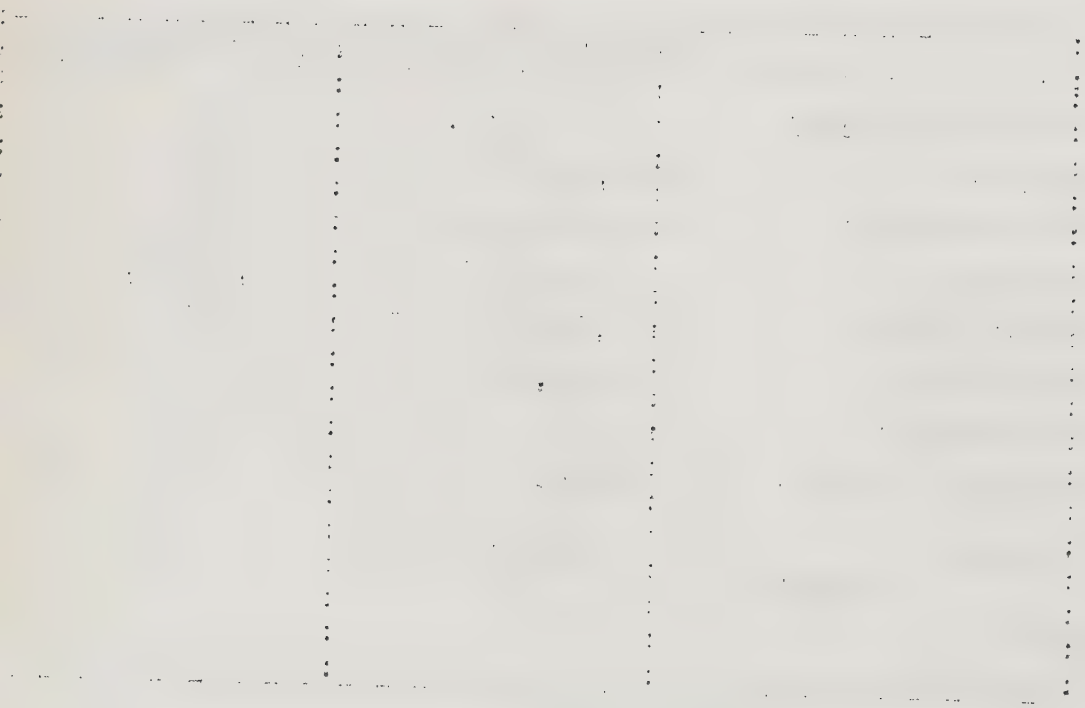
trouva sa femme en crise convulsive généralisée. On l'hospitalisa dès que possible. A l'examen elle était assez pâle mais semblait avoir tous ses esprits : elle répondait bien à toutes les questions . Aucun oedème ne fut mis en évidence. Les réflexes étaient vifs. Le fond d'oeil n'était pas anormal , il présentait seulement une certaine pâleur de la rétine.

Il y avait alors un léger écoulement dans le vagin , le fond de l'utérus était à mi-chemin de l'ombilic. La tension artérielle était à I80/II4 mm. de mercure. Le test des protéines dans les urines donna une réaction positive à + 4 . Les données obtenues en laboratoire sont résumées dans le tableau 2 .

	chiffre trouvé	valeur normale
réserve alcaline	. 50 vol.	55 à 75
glycémie	94,5 mg/I00 ml	80 à I20
urée sanguine	27,8 mg/I00 ml	I5 à 40 .
potassium	4 meq/I	4,I à 5,6
acide urique	6,7 mg/I00 ml	I à 4
hémoglobine	I2 gr./I00 ml	
hématocrite	38 %	
globules blancs	I0.350	
albumine) urines	4 grammes	
sucre) urines	0	

Tableau 2

../..



Après traitement par l'Apresoline, le veriloïde, le diuril, le sulfate de magnésie et les barbituriques, la tension artérielle de la patiente se stabilisa à I40/80 mm de mercure. Une radiographie des poumons et du crâne ne montra rien de particulier . Un contenu utérin dessina les contours du squelette foetal.

Subitement , le 24 janvier , deux jours après son admission à l'hôpital , la tension artérielle de la patiente s'éleva à 2I0/I20 . On pratiqua une césarienne et l'on retira un foetus et un placenta qui ressemblait en gros à une môle hydatiforme.

Suivent les examens anatomo-pathologiques, le premier fait par le département de pathologie de l'hôpital Alexandria , le deuxième par l'Institut de Pathologie des Forces Armées.

- Premier examen -

. aspect macroscopique : il s'agit d'une masse de tissu placentaire, molle, friable , gris-rosé, mesurant 20 cms de long sur I0 de large et 5 d'épaisseur. Dans ces tissus on trouve des amas de kystes en grappes, mincement cloisonnés et remplis de liquide clair. Ces kystes sont reliés les uns aux autres par de fins réseaux fibreux et se rompent facilement. Le placenta est simple . Le cordon ombilical mesure I5 cms de long et le sac amniotique contient un foetus intact mesurant 8 cms de la tête au sacrum. En certains points, les kystes mesurent jusqu'à 2 cms de diamètre. Partout ailleurs les vésicules sont plus petites.

../..

- aspect microscopique - le stroma des villosités du chorion est oedémateux, mais, dans chaque cas, entièrement vascularisé. Les villosités sont généralement recouvertes par une couche de cellules de Langhans et une de cellules syncitiales ; mais il n'y a pas de prolifération des éléments trophoblastiques comme un peut s'y attendre dans le cas d'une môle hydatiforme. Des coupes à à travers les zones kystiques montrent un oedème prononcé et une infiltration des tissus , mais il n'y a pas de dégénérescence.

- diagnostic - placenta montrant une dégénérescence kystique et hydropique des villosités.

- Deuxième examen -

Les coupes montrent des villosités chorioniques avec une légère altération hydropique . On ne doit pas considérer qu'il s'agit d'une môle hydatiforme mais plutôt d'une simple altération due à la dégénérescence . Il n'y a pas de prolifération excessive du trophoblaste.

L'hospitalisation de la patiente se termina sans incident. A sa sortie , sa tension artérielle était de I32/80; l'analyse d'urine révélait des traces d'albumine. Un test quantitatif d'Ascheim-Zondeck fut positif à la dilution de I/5I2. Le taux des anticorps anti-Rh s'était élevé à I/256.

Six semaines plus tard le test d'Ascheim-Zondeck était négatif".

Ces deux observations nous ont amenés à envisager différentes questions qui seront l'objet des chapitres suivants :

../..

- I) Existe-t-il un rapport iso-immunisation Rh-toxémie et , en particulier , l'iso-immunisation Rh joue-t-elle un rôle sur la fréquence de la toxémie ?

- 2) Le placenta de l'iso-immunisation Rh présente des aspects particuliers que nous allons essayer de dégager.

- 3) Ce placenta ayant fait penser à une môle , nous allons exposer divers arguments permettant de retenir ou de rejeter ce diagnostic .

Ce placenta particulier joue-t-il un rôle dans la précocité et la gravité de la toxémie ? Dans la précocité et l'intensité de l'iso-immunisation ?

CHAPITRE 2
mmmmmmmmmm

L'ISO-IMMUNISATION RH AUGMENTE-T-ELLE LA FREQUENCE DE LA TOXEMIE

Deux faits rendent difficile d'apprécier la fréquence de la toxémie dans les grossesses iso-immunisées.

I) - La méconnaissance par les auteurs anciens du facteur Rh (seulement découvert en I940 par Weiner et Landsteiner) et, à plus forte raison, des accidents dus à l'iso-immunisation.

Ces auteurs ont souvent décrit l'association "toxémie-anasarque foeto-placentaire" ; ils pensaient que cette hydropisie était secondaire à la toxémie. Les observations citant cette association sont assez nombreuses et Jann (I5) a réuni dans un tableau (cf Tableau 3) tout ce qu'il avait pu trouver dans la littérature à ce sujet avant I940 ; lui-même a pu rassembler I77 cas d'hydrops s'accompagnant de I24 cas de gestose, soit 70%.

Toutefois, même si, rétrospectivement, l'étiologie de ces anasarques semble ne pas faire de doute, il est difficile d'affirmer des faits sur de simples suppositions. Aussi faut-il orienter ses recherches sur les associations décrites aprés la découverte du facteur Rh et là se présente un nouvel écueil.

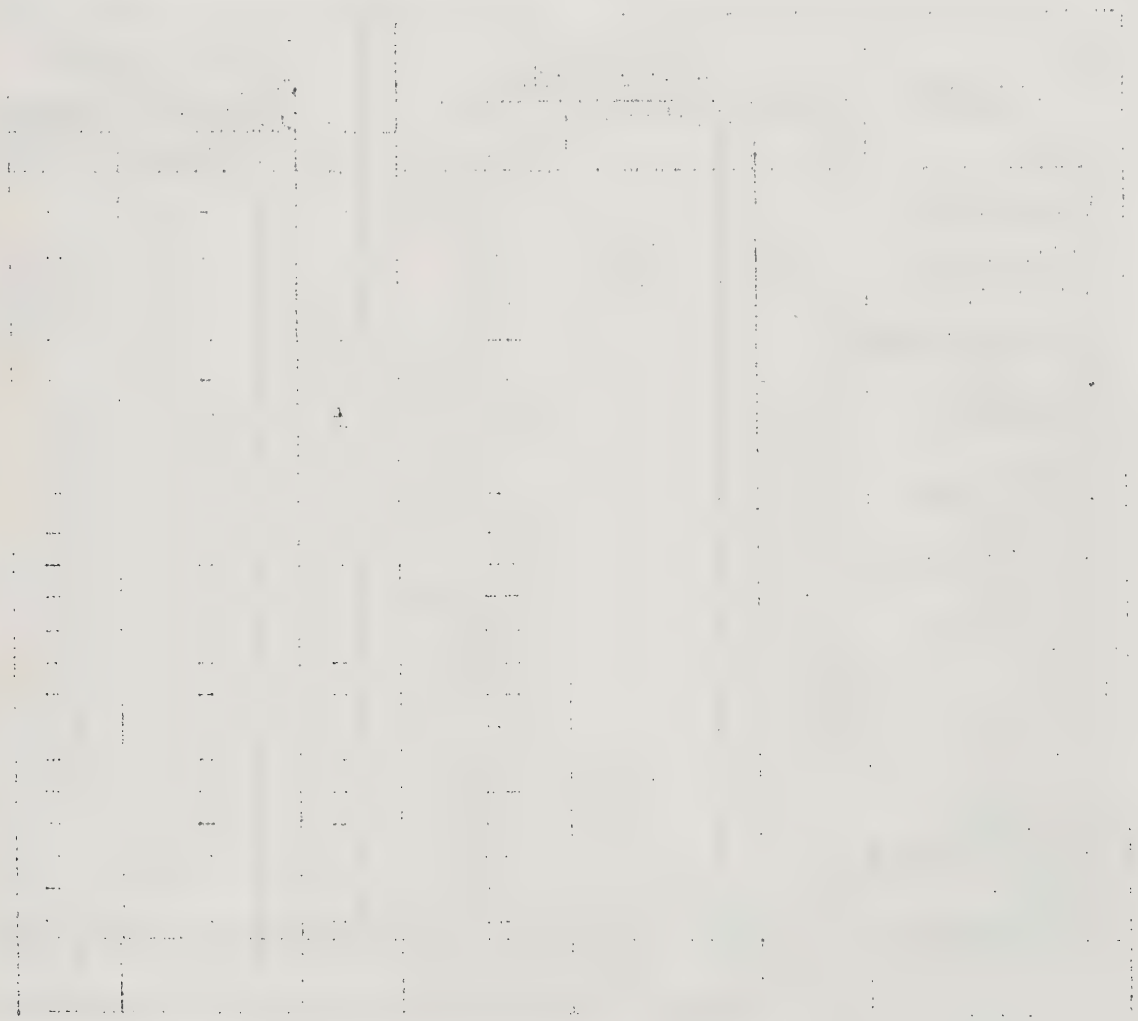
.../..

2) - Les auteurs éprouvent en effet les plus grandes difficultés à se mettre d'accord sur la nature exacte des signes qu'il faut englober sous le terme de toxémie ; même quand ils décrivent des symptômes identiques, tous ne veulent pas utiliser le mot " toxémie ", selon les conceptions qu'ils ont des dits accidents ; c'est la raison pour laquelle nous serons amenés à parler de : toxémie gestose, toxicose, pré-éclampsie, dysgravidie.

Auteur	Anasarques Foeto-placentaires			Ictères graves et Anémies Erythroblastose		
	Cas	Gestose	%	Cas	Gestose	%
Hinselmann	30	20	73,3%	-	-	-
Hartmann	33	2I	64	-	-	-
Schumann	37	23	62	7	2	28,5
Herrenberger	3	2	--	-	-	-
V. Pallos	I	I	--	-	-	-
Tscherne	I	I	--	I	0	-
Rupp	5	4	--	I	0	-
V. Gierke	I	0	--	I	0	-
Stork	2	2	--	2	0	-
Schweitzer	I	0	--	-	-	-
Lange	-	-	--	4	0	-
Diamond	2	2	--	I2	0	-
Yagi	4	4	--	-	-	-
Csirak	2	2	--	-	-	-
Besch	3	2	--	20	5	25
Hoeck	2	2	--	-	-	-
Becker	I	I	--	-	-	-
Kovacs	I	I	--	-	-	-
Fronticelli	I	I	--	-	-	-
Bock	2	I	--	3	0	-
Oberdorfer	9	9	--	-	-	-
Total :	I4I	I0I	7I %	5I	7	I4

Tableau 3 : JANN

.../..



Nous envisagerons successivement les travaux qui traitent des manifestations majeures de la toxémie (oedèmes importants, prise de poids exagérée, forte hypertension artérielle, albuminurie, éclampsie), puis ceux qui n'en décrivent que les manifestations mineures.

TRAVAUX QUI TRAITENT DES MANIFESTATIONS MAJEURES DE LA TOXEMIE

I) - Certains auteurs estiment que l'iso-immunisation Rh augmente nettement l'incidence de la toxémie ;

- dés I942 Gyongyssy (II) signale un cas de cette association.

- en I948 Hubinont, Wolz et Grégoire (I4) décrivent minutieusement la clinique, le post-partum, et l'examen anatomo pathologique d'un foetus atteint d'anasarque foeto-placentaire. La mère présentait une hypertension artérielle à I7/I0, de nombreux oedèmes et un hydramnios.

- en I95I les King (I8) notent un cas de toxémie sur I8 cas d'iso-immunisation Rh sévère.

- Javert (I6) trouve que 3I% des cas d'anasarques s'accompagnent d'oedèmes et d'albuminurie.

- Rivière (30) a fait récemment une étude sur la fréquence des dysgravidies en fonction des groupes sanguins et trouve les résultats suivants :

a) sur I0.000 femmes non immunisées, il note 378 dysgravidies, soit 3,8%. Les accidents néphropatiques sont deux

.../..

fois plus fréquents chez les femmes A Rh négatif, tandis que les hémorragies et les convulsions sont trois fois plus fréquentes chez les femmes O Rh négatif.

b) sur I03 cas d'iso-immunisation Rh, il trouve I7 dysgravidies, soit I6,5 %, ce qui représente quatre fois plus d'accidents.

Rivière pense donc que l'iso-immunisation Rh favorise la dysgravidie proprement dite ; oedèmes, hypertension artérielle, albuminurie.

- Lacomme, (20) enfin, comme nous le verrons plus loin, cite le cas de neuf grossesses qui ont présenté des accidents de type toxémique : huit fois il y eut un anasarque foeto-placentaire et une fois le nouveau-né présenta un ictère grave.

2) - Jeffcoate et Scott, (I7) s'ils pensent que l'iso-immunisation Rh n'augmente pas l'incidence de la toxémie, estiment que l'hydropisie foetale, elle, la favorise. Ils donnent à l'appui de cette idée les résultats de leurs travaux :

- sur 52 cas d'hydropisie foetale, ils notent 26 cas de toxémie, soit 50%.

- sur I97 naissances de bébés atteints de troubles hémolytiques (mort in utero, ictère hémolytique, anémie, hy-

.../..

dropisie, Coombs positif, mère ayant des agglutinines) chez des femmes multipares, il y eut I7 toxémies, soit 8,6%. Ce chiffre est à peine plus élevé que celui de toutes les multipares des mêmes hôpitaux dans le même temps : 7% de toxémie.

Mais si l'on enlève les toxémies associées à l'anasarque foeto-placentaires, le pourcentage tombe à 4,7%.

Ces travaux ont amené ces auteurs à penser que l'iso-immunication Rh n'est pas en soi un facteur étiologique de la toxémie. Mais ils suggèrent que quand une toxémie survient en association avec une iso-immunisation Rh, le foetus est vraisemblablement hydropique. Cette dernière hypothèse est partagée par Walker et Murray (36) qui pensent que l'appa rition d'une toxémie chez une femme immunisée indique un risque accru de mort-né. Les travaux qui les ont amenés à ces conclusions sont les suivants :

- sur I336 grossesses immunisées, il y eut 77 toxémies (5%) ; les atteintes foeto-infantiles se répartissent ainsi :

  . 30 morts-nés, soit 39%.
  . 26 enfants demandant un traitement, soit 55% des naissances vivantes.
  . 2I enfants atteints légèrement, non traités soit 45% des naissances vivantes.

La toxémie se manifesta donc chez 5% des femmes Rh im-

.../..

munisées, chiffre identique à celui de l'incidence totale de la toxémie. Mais ce chiffre est nettement augmenté en cas de mort-né.

Murray et Walker notent donc cette association : anasarque-toxémie, sans pouvoir affirmer quelle est la cause et quel est l'effet. Et ils concluent que le risque d'atteinte grave du foetus est d'autant plus grand que la toxémie est plus grave.

TRAVAUX QUI TRAITENT DES MANIFESTATIONS MINEURES DE LA TOXEMIE

I) - Certains pensent que l'iso-immunisation Rh n'augmente pas l'incidence de la toxémie ; telle est l'opinion de Dieckman (9) et de Lacomme ; en effet, en 1957, un mémoire (20) et une thèse (24) sont consacrés à ce sujet; Lacomme, Th. Boreau, L. Moreau, R. Hervé, J. Truffert, et Mai Van Thong, à la suite de l'observation de neuf grossesses assez particulières (dont l'évolution est résumée dans le tableau 4), ont été amenés à se poser la question suivante : " Existe-t-il des accidents maternels de l'iso-immunisation anti-Rh ? ".

De tels faits les amenèrent à se demander s'il pouvait exister une relation certaine entre la maladie hémolytique et les manifestations maternelles qu'ils avaient

.../..

ainsi observées.

Ils entreprirent alors une étude systématique des principales fonctions susceptibles d'une altération éventuelle : fonction rénale, hépatique, hématologique, élimination urinaire des hormones sexuelles. Cette étude a porté sur 36 cas :

- 24 femmes enceintes divisées en deux groupes :

GROUPE I : 20 grossesses hétéro-spécifiques avec iso-immunisation confirmée par l'état de l'enfant atteint de maladie hémolytique.

GROUPE 2 : 4 grossesses homo-spécifiques (appelées dans la thèse " hétéro-spécifiques ") ; l'iso-immunisation était antérieure à la grossesse, des agglutinines irrégulières résiduelles étaient présentes. L'enfant naît indemne avec un Rh négatif.

- I2 autres femmes ont été explorées comme sujets témoins :

GROUPE 3 : 9 grossesses considérées comme normales en l'absence d'iso-immunisation.

GROUPE 4 : 3 femmes aprés l'accouchement, leur grossesse ayant été émaillée d'accidents.

Ces explorations ne mirent en évidence qu'un nombre assez faible de cas où ils purent déceler la co-existence d'anomalies maternelles cliniques ou humorales avec la

.../..

maladie hémolytique. S'ils notèrent parfois une concordance entre l'abaissement de l'élimination de la folliculine et la gravité de l'atteinte foetale, ils ne purent cependant jamais affirmer que la relation entre ces deux faits ait quelque chose de spécifiquement lié à la maladie hémolytique.

2) Des travaux effectués à la maternité de l'hôpital Saint-Antoine, dans le service du Docteur Mayer - et qui ont fait l'objet d'une thèse (3) et d'un exposé aux Journées du Prématuré d'Octobre 1957 (25) - montrent au contraire que les signes de dysgravidie, évidents ou camouflés, cliniques ou biologiques, sont beaucoup plus fréquents chez les femmes immunisées.

Ces auteurs (Mayer, Ducas, Rey, Araujo-Mugica) ont étudié deux lots de femmes :

- ils ont fait une étude clinique et biologique de 100 cas de grossesse Rh négatif non immunisées, et la même étude portant sur 100 cas de grossesses chez des mères Rh négatif et possédant des agglutinines spécifiques anti-rhésus.

- toutes ces femmes ont été suivies pendant leur grossesse, d'un double point de vue ;

. clinique : surveillance fréquente des oedèmes, de la tension artérielle, du poids.

. biologique : étude régulière du métabolisme des pro-

.../..

tides, des glucides, des lipides, métabolisme de base ; étude des fonctions rénales, contrôle hématologique; surveillance hormonale.

Les résultats enregistrés ont été les suivants :

- chez les I00 femmes non immunisées, seules 7 ont présenté des troubles légers :

tension artérielle élevée,
prise de poids exagérée,
stéroïdes urinaires bas,
excés de liquide amniotique.

Ce chiffre de 7% de dysgravidie est considéré par ces auteurs comme égal à celui trouvé chez des femmes Rh positif.

- Chez les I00 femmes immunisées, les résultats furent les suivants :

. Cliniquement : ils ont noté :

des oedèmes dans I3 cas,
de l'hypertension artérielle dans 23 cas,
une augmentation anormale de poids dans 32 cas,
des vomissements dans 2 cas,
un hydramnios dans I9 cas.

. Biologiquement :

Le taux des protides est anormalement bas dans 25 cas sur 80. A l'électrophorèse les proportions des albumines

.../..

	TROUBLES MATERNELS AVANT L'ACCOUCHEMENT				ACCOUCHEMENT	ACCIDENT PLACENTAL	Complications maternelles apprés l'accouchement		
	Oedème	Albumine	H.T.A	Foie			Rein	Foie	DCL
37 ans 6e gestation	+	0	+		Césarienne	Anasarque foeto-placentaire	Anurie	Ictère	
35 " 5e "	0	0	0		Spontané	A.F.P.		Ictère	
38 " 4e "	0	+	+		Césarienne	A.F.P.	Anurie		+
3e "	?	?	?		Césarienne	Ictère grave	Anurie	Ictère	
31 " 5e "	+	+	+	+	Spontané	A.F.P.	0	0	
3(" 4e "	+	+	+	0	Spontané	A.F.P.	0	0	
22 " 3e "	0	+	+	+	Spontané	A.F.P.	0	0	
3e "	+	0	+	+	déclenché voie basse	A.F.P.	0	0	
30 " 5e "	+	+	+		Spontané	A.F.P.	0	0	

Tableau IV

sont fréquemment diminuées (22 cas sur 80) et celles des bêta-globulines augmentées (27 cas sur 80).

Les glucides sont sensiblement normaux.

Quant aux fonctions rénales, elles sont souvent perturbées, bien qu'on n'ait jamais pu mettre en évidence l'albuminurie :

- la PSP est diminuée dans 28 cas sur 6I,
- l'épreuve de Van Slycke donne des chiffres faibles dans I9 cas sur 56.

. D'un point de vue hormonal :

Méta bolites de la progestérone :

le pregnandiol est normal dans 27 cas,
augmenté dans I8 cas,
diminué dans 30 cas.

les GBS sont normaux dans 20 cas,
augmentés dans I7 cas,
diminués dans 28 cas.

la folliculine est normale dans I3 cas.
augmentée dans 6 cas,
diminuée dans 45 cas.

Les I7 céto-stéroides sont normaux dans 24 cas,
augmentés dans 22 cas,
diminués dans I4 cas.

.../..

Ces auteurs concluent que, si l'on retient les manifestations les plus fréquentes (hypertension artérielle, oedèmes, altération des fonctions rénales), la dysgravidie se serait manifestée dans 54% des cas ; si l'on y ajoute les prises excessives de poids. Sa fréquence s'élève à 58%. Si l'on retient, en outre, les anomalies de l'équilibre protidique, ce pourcentage s'élèverait à 81%, taux porté à 90% si on tient compte des cas dans lesquels est apparu un trouble de l'équilibre hormonal. C'est d'ailleurs ce dernier trouble qui semble à Mai Van Thong le plus évocateur d'un pronostic de sévère maladie foetale.

L'association d'une toxémie plus ou moins importante à l'iso-immunisation Rh ne saurait surprendre lorsque, comme certains auteurs, on constate que les placentas Rh iso-immunisés présentent trés souvent de nombreux gros infarctus, anciens ou récents. Certains auteurs disent même que c'est dans ces placentas que l'on trouve les plus gros infarctus. D'un autre côté, on sait que dans les toxémies avérées, le placenta présente aussi de nombreux infarctus. Pourtant force est de constater que l'importance des lésions infarctoïdes observées dans les placentas iso-immunisés ne correspond pas à la discrétion des signes toxémiques de l'iso-immunisation Rh.

Que peut-on donc conclure de toutes ces recherches ? Il semble que deux notions puissent être dégagées :

.../..

I) - La fréquence de l'association toxémie-anasarque foeto-placentaire : si on envisage tous les travaux cités précédemment, (Lacomme, Jeffcoate et Scott, tableau de Jann)....), on s'aperçoit que la toxémie est trés souvent associée à l'anasarque foeto-placentaire. Jeffcoate et Scott,(17), quant à eux, pensent que ces lésions foeto-placentaires seraient responsables elles-mêmes de l'apparition de la toxémie, et non par leur étiologie (c'est-à-dire non pas, dans notre cas, l'iso-immunisation Rh). Ils appuient leur idée sur le fait qu'ils ont observé II cas d'anasarque sans iso-immunisation, ayant cependant entraîné 9 toxémies.

Bromberg et Polishuk (5) signalent également un cas où il n'existait aucune incompatibilité Rh, et où la Ière et la 4ème grossesse furent compliquées de toxémies ; les foetus étaient hydropiques. Les 2ème et 3ème grossesses furent normales ; les enfants étaient normaux.

Dans les deux observations citées au début, il n'y avait pas d'anasarque, mais les deux grossesses étaient peu avancées et d'ailleurs, un point semble commun avec les lésions de l'anasarque : la présence de lésions placentaires importantes.

Cette remarque nous a amené à étudier les lésions pla-

.../..

centaires propres à l'érythroblastose, objet du cha pitre suivant, et qui pourraient peut-être expliquer l'apparition de la toxémie.

2) - Les travaux effectués à la maternité de l'hôpital Saint Antoine semblent mettre en évidence la fréquence accrue des petits signes de dysgravidie chez les mères présentant une iso-immunisation Rh. Ces petits signes pouvant être d'ordre clinique ou biologique, leur recherche devra donc être systématique chez toute femme présentant une iso-immunisation, pour un essai de traitement. Il semble qu'il faille tenir compte tout particulièrement des modifications des éliminations hormonales. On se méfiera des toxémies sévères qui sont souvent révélatrices d'une atteinte placentaire grave.

CHAPITRE 3
mmmmmmmmmm

ETAT DU PLACENTA DANS L'ISO-IMMUNISATION Rh

Avant d'aborder cette étude, il est bon de rappeler les aspects d'un placenta normal.

A. LE PLACENTA NORMAL

I) - Son développement

L'oeuf fécondé subit avant la nidation de profondes modifications qui entraînent la formation de deux parties:

- Le bouton embryonnaire ou futur embryon.
- Le trophoblaste ou futur placenta.

Les cellules du trophoblaste constituent dés le 9ème jour les premières ébauches du placenta et se difié rencient en 2 couches cellulaires :

. une couche profonde : le cytotrophoblaste formé de cellules de Langhans,

. une couche superficielle : le syncitio-trophoblaste.

C'est la couche cyncitiale qui intervient d'une manière active : elle constitue une frange qui effondre les vaisseaux maternels, déterminant une hémorragie péri-ovulaire ; cette frange est constituée de villosités primaires.

Du mésenchyme extra-embryonnaire va alors pénétrer dans chaque villosité primaire et ainsi se formeront les villosités secondaires.

.../..

A la cinquième semaine, ces villosités secondaires seront vascularisées et donneront des villosités tertiaires. Certaines de ces villosités disparaissent, d'autres se développent et se groupent pour former le placenta.

Les villosités tertiaires, ainsi constituées d'un axe mésenchymateux contenant des vaisseaux, et entourées de 2 couches cellulaires, persistent sous cette forme jusqu'au 4ème mois. Aprés le 4ème mois, le cytotrophoblaste disparait et la villosité adulte n'est plus limitée que par la couche syncitiale qui s'amincit d'ailleurs considérablement par endroits.

2) - Le placenta à terme -

Le placenta forme une masse charnue, arrondie ; son diamètre est environ de I6 cm. Le coefficient placentaire (taille du placenta/taille du foetus) est compris entre I/6 et I/5 pendant le 9ème mois, entre I/5 et I/4 pendant le 8ème mois. La face foetale du placenta est lisse, luisante, bleuâtre ; la face maternelle est rouge, charnue, creusée de sillons profonds la divisant en I5 à 20 gros cotylédons placentaires.

B. LE PLACENTA DE L'ERYTHROBLASTOSE

I) Macroscopiquement

a) Tous les auteurs sont d'accord pour dire à la suite de Bessis, (4) que le placenta, dans l'erythroblastose foetale, est particulièrement gros.

.../..

Crawford (6) pense que le placenta est d'autant plus gros que l'atteinte foetale est plus importante ; ainsi, il trouve que les placentas accompagnant une hydropisie foetale sont plus lourds et ont moins de cotylédons que ceux qui accompagnent un ictère grave.

Ces placentas de foetus hydropiques, trés atteints, ont une consistance d'étoupe, sont extrêmement pâles et gorgés d'eau. Aprés la naissance, ils éliminent en quelques heures une certaine quantité d'eau, élimination qui se prolonge dans le fixateur, si bien qu'ils pèsent souvent I00 à I50 grs. de moins au bout de quelques jours de fixation.

Quant à la taille, elle ne varie que trés peu, d'aprés Crawford, et dans des limites peu significatives.

Jeffcoate et Scott (I7) font jouer un rôle important au coefficient placentaire (CP) ; ils pensent même que la toxémie est déterminée en partie par la taille du placenta hydropique. Partant d'un CP normal égal à I/5 soit 0,2, ils concluent que :

- si le CP est inférieur à 0,5, il y a I0% de toxémies.
- si le CP est supérieur à 0,7, le taux des toxémies croît à 80%.

Dans notre observation, le CP est trés peu différent de I.

.../..

Lepage (22) pense qu'un rapport élevé a certes une signification pathologique indiscutable mais il considère que l'aspect du placenta est beaucoup plus important.

b) Ce placenta est encore remarquable par d'autres points.

- On note l'existence de gros hématomes intervilleux et d'infarctus trés nombreux, blancs ou rouges.
- Le cordon et le placenta présentent une extrême fragilité vasculaire.
- Le nombre des cotylédons est diminué, car chacun de ces cotylédons présente une hypertrophie en taille et en poids. Ces cotylédons, mis à flotter dans l'eau, présentent un aspect chevelu traduisant une multiplication intense des villosités, multiplication que l'on retrouve d'ailleurs au microscope.
- Quant à l'aspect de ce placenta, il est mou, friable, gris rosé, parfois jaunâtre, parfois " chair à saucisse ". Dans les atteintes discrètes, il peut ne présenter qu'une infiltration du cordon et une teinte pâle.

  La face choriale présente toujours des vaisseaux dont le calibre est réduit proportionnellement au degré de l'atteinte foetale, allant

.../..

dans les cas graves, jusqu'à un aspect filiforme.

2. Microscopiquement

Les mêmes auteurs trouvent que le placenta de l'erythroblastose présente un aspect d'hyperdéveloppement et d'hyperactivité trophoblastique ; il existe, en effet, une forte densité de fines villosités.

Au niveau de ces villosités, le cytotrophoblaste, qui normalement n'est pas visible à la fin de la grossesse, régénère ou persiste. On note la persistance fréquente de cellules de Hofbauer.

Le syncitius ne montre pas les aspects habituels de dégénérescence ; il est le siège d'une forte densité cellulaire. Il est entièrement périphérique, sans tendance à se rassembler en groupes de noyaux sur un des points du pourtour villositaire.

Le stroma des villosités est trés souvent oedémateux, parfois hyperplasique. Quant aux capillaires de ces villosités, Novak (1947) trouve que leur nombre est diminué, Potter pense qu'il est augmenté. En réalité, il semble que le nombre de ces vaisseaux soit parfois augmenté, mais leur calibre est nettement diminué, entraînant de toute façon une forte diminution de la vascularisation proportionnellement au degré de l'atteinte foetale.

Des travaux récents de placentographie dans l'iso-immunisation foeto-maternelle dûe au facteur Rh (Palliez et

.../..

collaborateurs)[27], semblent montrer une hypervascularisation placentaire en rapport avec le taux des agglutinines: lorsque le placenta est simplement hypervascularisé, le taux des agglutinines est compris entre I/4 et I/32 ; le taux qui passe de I/32 à I/256 lorsque l'hypervascularisation s'accompagne d'un oedème villositaire et inter-villositaire.

Lavorel[21] estime que les vaisseaux sont le siège d'une congestion importante ; cet auteur a observé un cas de phénomène de Kline : décollement suncitio-trophoblastique net avec suffusions hémorragiques, passage d'érythroblastes et d'hématies foetales dans les lacs sanguins maternels.

3) - Histochimie :

Au niveau des cellules du trophoblaste, Rejetti et Pescetto [29] ont montré une diminution de l'acide nucléique, une absence de glycogène, de mucoprotéines et de lipides biréfringents, une augmentation des phosphatases alcalines et acides.

L'étude anatomique et microscopique du placenta, dans l'érythroblastose, montre donc un aspect d'hyperdéveloppement d'hyperactivité, et surtout d'immaturité, qui conduit à étudier le fonctionnement hormonal de ce placenta.

.../..

4) - Dosages hormonaux :

- Dosage des gonadotrophines : Jeffcoate et Scott ont pratiqué dans six cas d'hydropisie foetale, entre la 26ème et la 35ème semaine de grossesse, sur les premières urines du matin, des tests quantitatifs d'Ascheim-Zondeck. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 5.

En matière de contrôle, ils ont fait des dosages identiques chez I6 femmes présentant une incompatibilité Rh mais dont les enfants ne furent pas hydropiques ; il n'y eut aucun test positif à la dilution I/25 et aucune des parturientes ne présenta de phénomènes toxémiques.

	Dilution des urines					Degré de Toxémie
	I	I/25	I/50	I/I00	I/200	
Cas I	+	+	+	+	-,	sévère
Cas 2	+	+	+	-		modérée
Cas 3	+	+	+	+		sévère
Cas 4	+	+	+	+	-	sévère
Cas 5	+	+	+	-		absente sinon oedèmes
Cas 6	+	+	+	+		sévère

Tablea u 5

Herrberger, (I3), Zsigmond (39) et Hughes ont trouvé la même augmentation du taux des gonadotrophines chorioniques associée à l'hydropisie foetale.

.../..

Quant à Speck, comme nous l'avons déjà vu, un test d'Ascheim-Zondeck pratiqué immédiatement aprés la naissance fut positif à la dilution de I/5I2 et négatif six semaines plus tard.

Wislocki (37) pense que la production excessive des gonadotrophines chorioniques est en rapport avec l'activité des cellules de Langhans ; pour cet auteur, ces cellules réapparaitraient aprés avoir disparu.

Cependant Amoroso, (2) utilisant un microscope électronique, a trouvé que le cytotrophoblaste ne disparait pas mais persiste jusqu'au terme sous forme d'une fine couche membraneuse, qui serait capable de réactivation.

Stroymk (34) enfin pense que le taux des gonadotrophines est augmenté en cas de toxicose et en cas d'érythroblastose, surtout si l'atteinte foetale est l'hydropisie.

- Dosage des oestrogênes : les résultats sont moins concordants mais il semble exister le plus souvent une chute du taux des oestrogênes.

- Dosage du pregnandiol : il ne semble pas que son élimination soit modifiée en cas d'isoimmunisation (Lacomme)

Au terme de cette étude du placenta dans l'iso-immunisation Rh, nous sommes frappés, comme l'ont été beaucoup d'autres auteurs, et Speck en particulier, par certaines ressemblances avec la môle vésiculaire. Cela nous a donc conduit à envisager la possibilité d'une môle associée à une isoimmunisation Rh.-

CHAPITRE 4
mmmmmmmmmm

DISCUSSION DU PROBLEME MOLE - DEGENERESCENCE PLACENTAIRE

Le problème qui s'est posé dans les deux observations du début était de savoir s'il n'existait pas une môle hydatiforme associée à l'iso-immunisation Rh :

- Anatomiquement et microscopiquement il existe en effet, à première vue , de nombreux points communs : l'importance de la taille , les vésicules, la couleur, l'hyperdéveloppement des villosités.

- Cliniquement , l'association d'une toxémie précoce avec des hémorragies utérines était fort évocatrice de môle vésiculaire , ceci a d'ailleurs été signalé par Scott. Cette toxémie elle-même , 8 fois plus fréquente en cas de môle et IO fois plus en cas d'hydropisie , selon Jeffcoate , aurait certains aspects particuliers : elle surviendrait tôt au cours de la grossesse , ainsi que nous l'avons vu dans les observations rapportées au début , comme l'ont signalé Théobald [35] et Acosta Sison [1], elle évoluerait rarement vers des crises convulsives, bien que cela se soit produit dans le cas rapporté par Speck.

- Enfin, biologiquement , il existe une même augmentation importante des gonadotrophines chorioniques. Cette dernière a été considérée comme responsable de l'apparition de kystes lutéiniques bilatéraux [28] , ayant pu entraîner dans certains cas des accidents hémorragiques.

Cependant cette identité apparente de lésion ne résiste pas à un examen plus approfondi.

../..

- Histologiquement, les photographies que nous joignons à notre observation prouvent bien qu'il s'agit uniquement d'une dégénérescence vésiculaire localisée du placenta, en particulier, il y a très peu de prolifération d'éléments trophoblastiques et ceux-ci paraissent plus sénescents qu'actifs. Toutes les villosités sont vascularisées , même celles vésiculeuses. Ces mêmes considération se retrouvent d'ailleurs dans les deux examens anatomo-pathologiques de l'observation de Speck.

- Biologiquement, le taux anormalement élevé des gonadotrophines à un âge avancé de la grossesse, est simplement en relation avec une certaine hyperactivité des cellules de la couche de Langhans et ce taux est nettement plus bas qu'en cas de môle. Il est probable que des recherches plus poussées arriveront à mettre en évidence d'autres hormones secrétées par ce placenta, peut-être même des hormones de type adrénocorticoïde qui pourront alors expliquer les principaux symptômes de la toxémie, en particulier l'oedème.

- Cliniquement, les deux affections se ressemblent beaucoup. Cependant un foetus est toujours présent dans ces grossesses interrompues, alors que les môles embryonnées sont relativement rares. Enfin, il n'a pas été signalé d'évolution vers le chorio-épithéliome , comme cela peut se produire en cas de môle.

En définitive, l'existence des lésions placentaires propres à l'érythroblastose est indiscutable . Mais quelle est la cause de ces lésions? Expliquent-elles la clinique?

Crawford pense que le placenta , en cas d'iso-immunisation Rh, est soumis à une stimulation anormale qui se produirait dès les premiers jours de la grossesse.Cette stimulation précoce et anormale entraînerait l'hyperdéve-

../..

loppement et l'hyperactivité du placenta et, probablement aussi, une déviation de ses fonctions. Cela justifierait alors le terme de dégénérescence vésiculaire du placenta. Fort heureusement , tous les degrés existent en ce qui concerne la déviation et nos deux observations du début en représentent peut être des cas extrêmes. Il faut signaler toutefois que ces lésions sont extrêmement rares, puisqu'elles ne sont pas retrouvées dans la plupart des morts in utero précoces , dues à la maladie hémolytique que nous avons pu observer ; les cas rapportés sont très peu nombreux . Quant à la nature de cette stimulation, toutes les hypothèses sont permises.

Knox , Walker et Murray (I9) considèrent que le risque de maladie hémolytique chez un enfant Rh positif né d'une mère Rh négatif , dépend presque toujours de la sensibilisation maternelle au cours d'une grossesse antérieure. Les chances de sensibilisation au cours de cette grossesse précédente - dont naîtra un enfant normal Rh positif - seraient en rapport avec la présence d'une toxémie , elle-même sous la dépendance probable de lésions placentaires; lésions parfois évidentes lors de la délivrance , et responsables d'une transfusion foeto maternelle . Mais Walker ne précise pas si la toxémie résulte de la transfusion ou la transfusion de la toxémie ; il n'explique pas non plus , pourquoi au cours de cette grossesse dite "sensibilisante" (par opposition à la grossesse "immunisante" au cours de laquelle l'enfant est atteint) , va apparaître une toxémie . Il semblerait donc que l'apparition d'une iso-immunisation Rh soit en rapport avec des phénomènes totalement indépendants de l'incompatibilité foeto maternelle.

Cela confirmerait peut-être qu'une surveillance atten-

../..

tive , tant clinique que biologique , de toutes les femmes Rh négatif enceintes, surveillance entraînant une correction appropriée de tous les troubles observés, diminuerait le nombre des grossesses sensibilisantes et, par là même , celui des grossesses immunisantes.

Une fois que le filtre placentaire a permis le passage d'antigènes du foetus vers la mère , celle-ci développe des agglutinines , causes de la maladie hémolytique.

Quant au passage des antigènes du foetus vers la mère, il est probable qu'il est dû à un passage d'hématies foetales dans les lacs sanguins maternels à travers les villosités placentaires. De Rezende (7) a émis l'hypothèse d'embolies de la villosité choriale , entraînant des fragments syncitiaux et des hématies. Ces passages d'hématies du foetus vers la mère ont été prouvés (10) (38) par la recherche du taux de l'hémoglobine foetale , et par l'observation directe des hématies foetales sur frottis de sang maternel après élution de l'hémoglobine adulte.

CHAPITRE 5

C O N C L U S I O N S

La coïncidence d'une iso-immunisation au facteur Rh lors d'une grossesse avec des signes importants de dysgravidie et des lésions placentaires dégénératives , de type vésiculaire , observée chez deux femmes , l'une n'ayant eu aucune hétéro-hémothérapie antérieure , l'autre ayant eu une transfusion de sang Rh positif I5 ans auparavant , a posé divers problèmes.

- I°) La fréquence relative de la dysgravidie au cours des grossesses iso-immunisées a suscité de nombreuses controverses ; si pour certains auteurs , il n'existe sur ce point aucune différence entre les grossesses iso-immunisées et les grossesses normales , pour d'autres , au contraire , l'apparition de complications dysgravidiques serait plus fréquente parmi les grossesses iso-immunisées et pourrait , de ce fait , influer de façon péjorative sur leur issue.

En réalité , il semble nécessaire de distinguer deux parties dans cette étude :

- d'une part ,les toxémies sévères : elles semblent surtout en relation avec des lésions placentaires graves, en particulier de type anasarque-foeto-placentaire. Ces

../..

cas sont, fort heureusement, rares.

- d'autre part , les "petits signes" de la toxémie : l'étude de dossiers de femmes Rh négatif , surveillées et accouchées à la maternité de l'hôpital Saint-Antoine, montre une fréquence inhabituelle de petits signes révélateurs d'une menace de dysgravidie (poussée hypertensive légère , albuminurie discrète , prise de poids inconsidérée ..). Ces petits troubles cliniques coïncident souvent avec certains désordres , soit d'ordre biologique (légère perturbation de l'équilibre protidique), soit d'ordre hormonal (abaissement notable de l'élimination des oestrogènes).

La discrétion de ces diverses perturbations explique que beaucoup d'entre elles , faute d'une surveillance clinique et biologique répétée , puissent être méconnues.

- 2°) L'association de tels désordres à des lésions placentaires devrait inciter à réenvisager le problème de la fréquence et de la nature des altérations du placenta pouvant exister au cours de l'iso-immunisation Rh.

La tentative d'étude critique que nous avons entreprise à ce sujet , met en évidence l'importance de ces lésions , le rôle qu'elles peuvent jouer dans l'issue de la grossesse et dans l'atteinte du foetus. Ce rôle peut , en particulier , expliquer la gravité de certaines attein-

../..

tes fœtales que le degré d'iso-immunisation, jugé sur le dosage des anticorps , ne permettait pas à lui seul de justifier.

- 3°) La nature même des lésions que nous avons eu à envisager , a posé un problème de nosologie délicat.Grossièrement, elles pouvaient paraître s'identifier à une môle hydatiforme ; en fait , une analyse clinique et anatomique montre que cette identification est critiquable : il s'agit probablement , en ce cas , de lésions différentes qui s'apparenteraient à une dégénérescence de type vésiculaire. Ce problème ne nous a d'ailleurs pas été particulier ; il s'est présenté dans d'autres observations , dont une très typique a été rapportée dans le présent travail.

L'existence de ces lésions placentaires aurait peut-être , dans les cas qui nous concernent, un intérêt supplémentaire : en modifiant profondément les conditions vasculaires du placenta , elles pourraient favoriser un passage anormalement précoce et massif des antigènes et des anticorps Rh et expliquer ainsi l'atteinte possible du premier enfant.-

Mars 1962

LE PRESIDENT DE THESE

Professeur J. VARANGOT

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

VU : LE DOYEN

L. BINET

VU ET PERMIS
D'IMPRIMER.
LE RECTEUR
de L'ACADEMIE DE PARIS

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

I - ACOSTA SISON : - Am. J. Obst. Gynec. 7I : I279, I956.
- Obst. Gynec. 9 : 233, I957

2 - AMOROSO E.C. : Personal communication, I957
Cité par JEFFCOATE

3 - ARAUJO-MUGICA : Thèse assistant étranger, I958 : Relation possible entre l'iso-immunisation Rh et la dysgravidie : étude de I00 cas.

4 - BESSIS : La maladie hémolytique du nouveau-né, I947

5 - BROMBERG, Y.M, and Z. POLISHUK : Non-erythroblastic hydrops fetalis reccuring in association with toxemia of pregnancy. Am. J. Clin. Path. I8 : 927, I948

6 - CRAWFORD, Y.M; A study of human placental growth with observations on the placenta in erythroblastosis fetalis. The journal of Obst. and Gynec. of British empire. Dec. I959, p. 385

7 - D REZENDE : Quelques aspects de l'erythroblastose foetale. Gynec. et Obst. Tome 5I nº 4 I952, p. 339.

8 - DIAMOND-LOUIS : Proc. Roy. Soc. Med. 40 : 456, I947
Cité par Hartmann.

9 - DIECHMAN : - Obst. and. Gynec. surv. 3: 627, I948
- The toxemias of pregnancy, ed 2, London, I952, Kimpton.

I0 - FINN, R, CLARK, C.A, DONOHOE, W.T.A., Mac CONNEL, R.B, SHEPPARD P.M, LEHANE, D, KULKE, W. Brit. [illegible] Med. Jour. I : p. I486, I96I

II - GYONGYSSY, A. Von Gynecologie (Basel) I26, 2I-32 I942

I2 - HARTMANN et BRENDEMOEN : Pourcentage de la formation d'anticorps anti Rh au cours de la première grossesse.

I3 - HERRNBERGER, K. : Arch. Gynäk. I70 : 287, I940.

I4 - HUBINONT, WOLZ, GREGOIRE : Cité par ARAUJO-MUGICA.

.../..

I5 - JANN, R. : Arch. Gyn., I954, I84, 6, p. 73I-748

I6 - JAVERT - Surg. Gynec. Obst. Janvier I942. 74.I.I-I9
" - Amer. Jour. Obst. Gynec. Juin I942. 43. 6 92I - 300

I7 - JEFFCOATE, T.N.A, and SCOTT, J.S. : Placental factor in Pregnancy Toxemia. Amer. JOUR. Obst. and Gynec. 77 : 475, I959

I8 - KING. E.L. et J.A.- Amer. Jour. Obst. Gynec. I95I 62, nº 4, p. 758 - 763

I9 - G. KNOX, and WALKER, S. MURRAY : I960. British J. Prev. Soc. Med. I4. 77
- G. KNOX, WALKER. I957 Brit. J. Prev. Soc. Med. II. I26.
- G. KNOX, S. MURRAY, W. WALKER Jour Of Obst. and. Gynec. of the British Commonwealth. I96I. I.

20 - LACOMME. M, Th. BOREAU, L. MOREAU, R. HERVE. J. TRUFFERT, Mai Van THONG : Gynec. et Obst. ' 52, Nº 2, p. II7 à I38, I957

2I - LAVOREL - Thèse LYON I958.

22 - F. LEPAGE, M. BOESWILWALD (Paris) et Gilles BERNARD (Montréal). Revue Fr. Gynec. et Obst. 49e Année Nº 5 - 6 p. 89, I954.

23 - LOGHEM. 4ème congrés international de la transfusion sanguine. Lisbonne Juillet I95I Cité par Hartmann.

24 - MAI VAN THONG : Thèse Paris I957, nº 264. Contribution à l'étude du retentissement maternel de l'iso-immunisation anti-Rh observations cliniques et explorations fonctionnelles systématiques.

25 - MAYER, M. : Communication aux journées du prématuré d'Octobre I957.

26 - MOLLISON : p. 29 Medical Research Memorandum, Nº I9 London I948. Cité par Hartmann.

27 - R. PALLIEZ, M. DELECOUR, J. SAVARY, M. VITSE,

J. Cl. MONNIER ; Bulletin de la fédération des sociétés de gynec. et d'obst. Tome I3 N° 4, I96I. p. 395.

28 - RABINOVITZ, P, HARRIS E.J, FRIEDMAN I.S. : J.A.M.A. I77 : 509, I96I.

29 - REJETTI et PESCETTO : Cité par LAVOREL.

30 - RIVIERE : Revue Française de Gynec. et d'Obst. Mars I960 n° 3.

32 - SCOTT, J.S : Jour. Obst. and. Gynec. of Brit. Emp. 65 : 689, I958.

33 - SPECK Georges, M.D. : Eclampsia at the sixteenth Week of gestation with Rh iso-immunisation and cystic degeneration of the placenta. Obstetrica and gynecology. I5 : 70, Janvier I960.

34 - STROYMCK-MUHLBOCK : Gynecologia. I948. I26. 6. p.325 339.

35 - THEOBALD G.W. : The pregnancy toxemias London I955.

36 - WALKER, W. MURRAY, S. : British medical Journal. I, p. I87. I956.

37 - WISLOCKI, G.B., Dempsey E.W. and Fawcett, D.W. : Obst. and Gynec. Surv. 3 ; 604, I948.

38 - A. ZIPURSKY - A. HULL, F.D. WHITE - L.G. ISRAELS : Lancet - I. p. 45I I959.

39 - ZSIGMOND, Z : Zentralbl. Gynäk. 65. I258, I94I.

40 - ZSILIACUS-WIDHOLM-PLSONEN : Acta endocrinologica I954. I6.4. p. 343-348.